

**HETEROZYGOTER 21-HYDROXYLASEMANGEL BEI
MÄDCHEN MIT HIRSUTISMUS, HYPERTRICHOSE,
KLITORISHYPERTROPHIE ODER
PRÄMATURER PUBARCHE**

ANNETTE NACHMANN

1986

Aus der Haunerschen Kinderklinik der Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. H.B. Hadorn

**Heterozygoter 21-Hydroxylasemangel bei Mädchen
mit Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie
oder prämaturer Pubarche**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annette Nachmann
aus München

Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hadorn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: ..2. Juli 1986.....

Inhaltsverzeichnis

A. <u>Einführung</u>	1
B. <u>Überblick über das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylasemangel, Erläuterungen zur heterozygoten Form und Definitionen der untersuchten Symptome</u>	2
I. Das Adrenogenitale Syndrom	2
1. Das klassische AGS	2
a) Das einfach virilisierende AGS	3
b) Das AGS mit Salzverlustsyndrom	5
2. Das nicht klassische AGS	7
a) Das "late onset" AGS	7
b) Das "cryptic" AGS	7
II. Der heterozygote 21-Hydroxylasemangel	8
1. Heterozygotie beim klassischen AGS	8
2. Heterozygotie bei der nicht klassischen Form des AGS	9
3. Die Entwicklung der Heterozygotenbestimmung beim 21-Hydroxylasemangel	10
a) Pregnantriol und Pregnantriolon-Urinausscheidung	10
b) Messung des Serum-17-OH-Progesterons und ACTH-Stimulationstest	11
c) Typisierung der HLA-Antigene	12
III. Definitionen der untersuchten Symptome	14
1. Hirsutismus	14
2. Hypertrichose	16

4. Prämatüre Pubarche	17
5. Einteilung der pubertären Entwicklung	18
C. <u>Durchführung des ACTH-Stimulationstestes und eigene Ergebnisse</u>	19
I. Patientengut	19
II. Methode	21
III. Ergebnisse	24
D. <u>Diskussion</u>	34
E. <u>Zusammenfassung</u>	38
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	39

A. Einführung

Unter dem Begriff Adrenogenitales Syndrom versteht man eine Gruppe angeborener Störungen der Steroidbiosynthese, deren Folge eine Überproduktion androgener Nebennierenrindenhormone ist. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit dem Defekt der Cortisolsynthese, welche durch den 21-Hydroxylasemangel bedingt ist.

Wie bei allen autosomal rezessiv vererbbaeren Stoffwechsel-leiden beobachtet man auch beim AGS die volle klinische Symptomatik, die sich beim weiblichen Geschlecht vor allem als Virilisierung bemerkbar macht, nur bei den homozygoten Genträgern. Allerdings ist von fast allen rezessiv vererbten Krankheiten bekannt, daß ein kleiner Anteil Heterozygoter eine klinische Schwachsymptomatik ausbildet. Bei der Betreuung von Kindern mit 21-Hydroxylasemangel im Dr. v. Haunerschen Kinderspital München fiel auf, daß deren Mütter, die per definitionem heterozygot sind, häufig unter Zyklus-unregelmäßigkeiten und idiopathischem Hirsutismus leiden. Diese milden Androgenisierungszeichen könnten als Ausdruck eines leichten Defekts der 21-Hydroxylase gewertet werden.

Zu Zwecken einer genetischen Beratung von Familien mit AGS-Kranken sind verschiedene Heterozygoten-Tests entwickelt worden, von denen sich der Synacthen-Bolus-Test als brauchbarster erwiesen hat. In einem bekannten Kollektiv erfaßt er die heterozygoten Genträger mit einer Sicherheit von etwa 80%. Dieses etablierte Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit bei einer Gruppe von 163 Mädchen mit idiopathischem Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie oder prämaturer Pubarche mit der Fragestellung angewandt, ob sich in diesem Kollektiv vermehrt heterozygote Genträger des 21-Hydroxylasemangels finden lassen.

B. Überblick über das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylasemangel, Erläuterungen zur heterozygoten Form und Definitionen der untersuchten Symptome

I. Das Adrenogenitale Syndrom

Als Adrenogenitales Syndrom bezeichnet man eine Gruppe hereditärer Stoffwechselstörungen der Cortisolbiosynthese, die mit einer pathologischen adrenalen Androgenbildung einhergehen.

1. Das klassische kongenitale AGS

Für das Krankheitsbild des klassischen kongenitalen AGS ist ein Defekt des Enzyms 21-Hydroxylase der Nebennierenrinde verantwortlich, welches die Umwandlung von 17-OH-Progesteron zu 11-Desoxycortisol bzw. von Progesteron zu 11-Desoxycorticosteron katalysiert.

Die kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie vom Typ des 21-Hydroxylasemangels ist eine Stoffwechselkrankheit mit autosomal rezessivem Erbgang. Sie wird durch ein auf dem Chromosom Nr.6 liegenden Gen übertragen, das sich in unmittelbarer Nähe zu den HLA-Loci befindet. Mit einer Häufigkeit von 1:7000 Lebendgeburten (Prader 39) gehört sie in Mitteleuropa zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen im Kindesalter.

Man kennt zwei genetisch unterschiedliche Formen, das sogenannte einfach virilisierende oder unkomplizierte AGS und das AGS mit Salzverlustsyndrom.

a) Das einfach virilisierende AGS

Beim einfach virilisierenden AGS ist nur die Cortisolsynthese gestört. Das Fehlen des Syntheseschrittes von 17-OH-Progesteron zu 11-Desoxycortisol verhindert eine ausreichende Cortisolbildung. Als Folge der geringen Cortisolplasmakonzentration wird der Regelkreis zwischen Nebennierenrinde und Hypothalamus in der Weise beeinflusst, daß es zur vermehrten Ausschüttung von CRF (corticotropin releasing factor) kommt. Dieser wiederum bewirkt eine verstärkte ACTH-Sekretion durch den Hypophysenvorderlappen. Die so pathologisch gesteigerte ACTH-Abgabe stimuliert die Nebennierenrinde. Häufig ist der Enzymdefekt nicht vollständig, so daß die erhöhte ACTH-Konzentration im Blut doch zu einer mehr oder weniger ausreichenden Cortisolmenge führt, allerdings um den Preis einer erheblich gesteigerten Androgenproduktion.

Das Erscheinungsbild des AGS ohne Salzverlustsyndrom wird klinisch durch die erhöht gebildeten Androgenmengen bestimmt. Sie führen beim weiblichen Geschlecht zur Virilisierung. Das zeigt sich in der Entwicklung eines mehr oder weniger intersexuellen äußeren Genitale beim weiblichen Fetus unter Umständen mit der Ausbildung eines Sinus urogenitalis communis und verschiedengradiger Klitorishypertrophie, während das innere Genitale immer weiblich ist.

Prader (39) teilte die Virilisierungsgrade des äußeren weiblichen Genitale in 5 Stadien ein.

- Typ I Klitorisvergrößerung ohne andere Genitalveränderung
- Typ II Vergrößerung mit trichterförmigem Sinus urogenitalis mit getrennter Vaginal- und Urethraöffnung
- Typ III engerer trichterförmiger Urogenitalsinus
- Typ IV kleine Urogenitalöffnung an der Basis des Phallus
- Typ V Sinus urogenitalis communis an der Spitze des Phallus

Neben der beschriebenen Virilisierung führt die Erkrankung

bei Mädchen zur heterosexuellen Pseudopubertas praecox. Man beobachtet dabei die frühzeitige Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie Pubes und Axillarbehaarung. Diese gleicht sich beim weiblichen Geschlecht unter dem Einfluß der erhöhten Nebennierenrindenandrogene dem männlichen Behaarungstyp an, während Thelarche und Menarche häufig im Sinne eines hypogonadotropen Hypogonadismus ausbleiben. Bei den Knaben stellt sich eine isosexuelle Pseudopubertas praecox ein. Schon im Kleinkindalter treten Pubes und Axillarbehaarung auf. Einer starken Penisentwicklung steht häufig ein geringes Hodenwachstum gegenüber. Allerdings ist in etwa der Hälfte der Fälle auch ohne Behandlung eine spätere Fertilität zu erwarten.

Typisch für das AGS ist der Wachstumsverlauf der unbehandelten Kinder. Bei beiden Geschlechtern liegt die Körpergröße bei Geburt im Normbereich. Gegen Ende des ersten Lebensjahres beginnt unter dem Androgeneinfluß eine Beschleunigung der Knochenreifung und des Knochenwachstums. Ihm folgt ein vorzeitiger Epiphysenschluß um das zehnte Lebensjahr, noch vor Erreichen der normalen Körpergröße. Nach Untersuchungen von Styne et al. (45) ist bei den unbehandelten Mädchen eine Größe von $146,2 \pm 7,2$ cm zu erwarten, bei den unbehandelten Knaben von $153,5 \pm 2,0$ cm.

Zu den typischen Laborbefunden beim einfach virilisierenden AGS zählt der Nachweis von erhöhten 17-Ketosteroiden, Pregnantriol und Pregnantriolon im Urin. Pathognomonisch ist ein hoher 17-OH-Progesteronspiegel im Plasma. Das Cortisol und seine Metaboliten sind im Plasma wie im Urin weitgehend unauffällig.

Die Therapie besteht in der Substitution physiologischer Cortisolmengen. Damit wird die Stimulation des Hypothalamus bzw. der Hypophyse gehemmt und die adrenale Androgenproduktion reduziert.

b) Das AGS mit Salzverlustsyndrom

Neben den Auswirkungen des erhöhten Androgenspiegels wird das Bild des AGS mit Salzverlustsyndrom vor allem durch den Ausfall der Mineralocorticoide und den daraus resultierenden Elektrolytentgleisungen bestimmt.

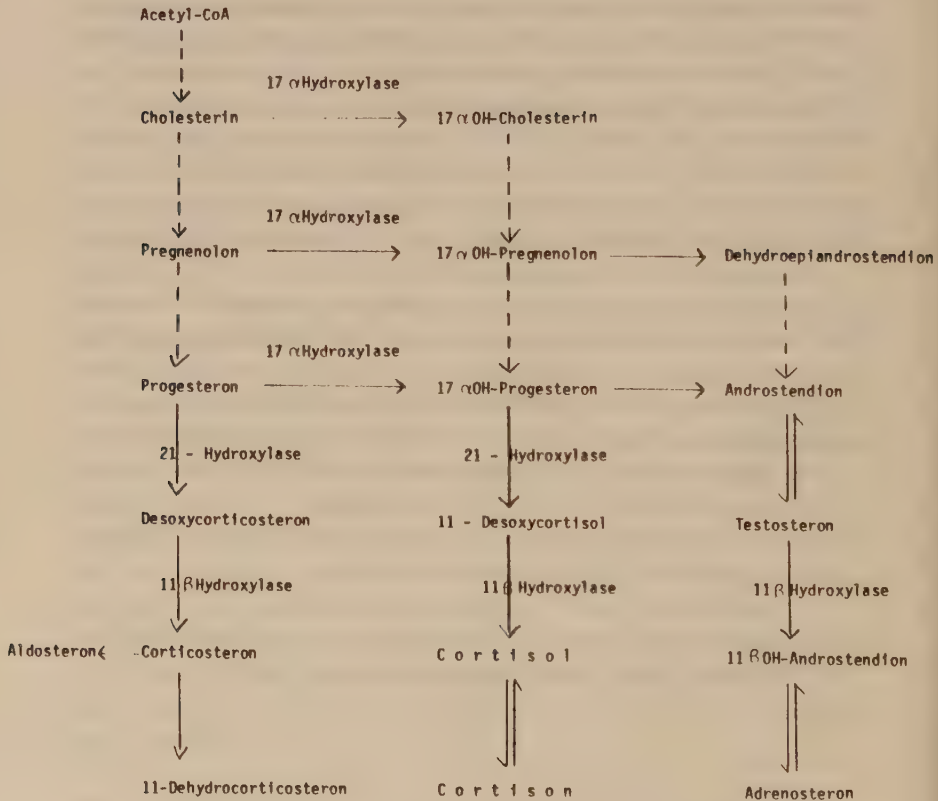
Unbehandelt führt diese schwere Form des 21-Hydroxylasemangels zumeist während der ersten Lebenswochen zum Tode. Die Säuglinge fallen durch schlechtes Gedeihen auf, das mit unstillbarem Erbrechen, Durchfällen, Kachexie, unklarem Fieber und extremer Dehydratation vergesellschaftet ist. Beim weiblichen Geschlecht treten dieselben Virilisierungserscheinungen auf wie sie beim unkomplizierten AGS zu beobachten sind, in der Regel jedoch stärker ausgeprägt. Knaben weisen unter Umständen eine Makrogenitosomie auf.

Leitbefunde bei den Laborwerten sind die Hyponatriämie und die Hyperkaliämie als Ausdruck des Aldosteronmangels, während die Plasma-Renin-Aktivität kompensatorisch ansteigt. Wie beim einfach virilisierenden AGS sind im Urin die 17-Ketosteroide, Pregnantriol und Pregnantriolon erhöht. Das 17-OH-Progesteron im Blut erreicht weit höhere Werte als beim unkomplizierten 21-Hydroxylasemangel.

Cortisol und seine Metaboliten sind im Urin wie im Plasma leicht erniedrigt oder normal.

Therapeutisch ist neben der Gabe von Glucocorticoiden die fortlaufende Substitution eines Mineralocorticoids unerlässlich.

Der Aufbau der Nebennierenrindenhormone



2. Das nicht klassische AGS

Auf Grund biochemischer und genetischer Familienstudien entdeckte man bestimmte Formen des AGS, die bei Geburt noch symptomlos sind und sich erst im Verlaufe der Kindheit bzw. des frühen Erwachsenenalters manifestieren oder sogar ohne Symptomatik bleiben.

(Brooks 3, Mahesh 35, Levine et al. 31, Pollak et al. 38, Höller et al. 18)

a) Das "late onset" AGS

Das "late onset" AGS erscheint als eine abgeschwächte Form der klassischen kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie. Klinisch faßbar wird es bei Frauen entweder in der Kindheit mit vorzeitiger Adrenarche und/oder postpubertal mit Hirsutismus und Zyklusstörungen.

Der Plasmaspiegel des 17-OH-Progesterons, desjenigen Steroids, das vor dem Enzymdefekt liegt, ist gegenüber Gesunden wesentlich erhöht, liegt aber deutlich unter dem Wert von Personen mit klassischem AGS.

b) Das "cryptic" AGS

Auf der Basis von Familienstudien fand man Verwandte von Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel, die klinisch völlig asymptomatisch und fertil waren. Trotzdem hatten sie stark erhöhte Grundspiegel des 17-OH-Progesterons.

II. Das heterozygote AGS

1. Heterozygotie beim klassischen AGS

Geht man von einer Häufigkeit des homozygoten AGS von 1:7000 aus, wie sie in Mitteleuropa gefunden wird (Prader 39), so berechnet sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des heterozygoten Zustands mit etwa 1:40.

Lange nahm man an, daß das heterozygote AGS keinerlei Symptome verursache. Bei einer Studie im Hause wurden 140 AGS-Patienten mit ihren als heterozygot anzusehenden Eltern untersucht. Überzufällig häufig stellte man bei den Müttern einen unregelmäßigen Menstruationszyklus oder einen idiopathischen Hirsutismus fest, was auf einen erhöhten Androgeneinfluß hinweist.

Da man bei fast allen rezessiv vererbbaaren Stoffwechsel-leiden eine klinische Schwachsymptomatik der Heterozygoten kennt, sind die gefundenen Symptome als Ausdruck eines minimalen Enzymdefekts des heterozygoten 21-Hydroxylasemangels zu werten.

In den meisten Fällen bleibt die Ursache des Hirsutismus, der Hypertrichose, der prämaturnen Pubarche oder Klitoris-hypertrophie ungeklärt. Da außerdem das heterozygote AGS mit der relativ großen Häufigkeit von 1:40 auftritt, ist daran zu denken, daß sich hinter vielen dieser Symptome ein heterozygoter 21-Hydroxylasedefekt verbergen könnte. Diese Hypothese soll im folgenden genauer untersucht werden. Dazu sind Unterscheidungskriterien zwischen Heterozygoten und genetisch Gesunden erforderlich. Biochemisch unterscheiden sich die Heterozygoten im Grundzustand nicht signifikant von einem Normalkollektiv. 17-OH-Progesteron, Cortisol, Androstendion und Testosteron sind weitgehend unauffällig. Erst die Anwendung bestimmter Testverfahren ermöglicht eine Differenzierung.

2. Heterozygotie bei der nicht klassischen Form des AGS

Wie beim klassischen 21-Hydroxylasemangel so sind auch beim "late onset" und beim "cryptic" AGS heterozygote Formen biochemisch untersucht. Eine klinische Manifestation ist wegen der ohnehin schwachen Symptomatik bzw. beim "cryptic" AGS fehlenden klinischen Erscheinungsbildes kaum zu erwarten.

3. Die Entwicklung der Heterozygotenbestimmung beim 21-Hydroxylasemangel

Zu Zwecken der genetischen Beratung suchte man schon früh nach Möglichkeiten, heterozygote AGS-Träger von genetisch gesunden Personen zu unterscheiden.

a) Pregnantriol und Pregnantriolon-Urinausscheidung

Schon in den fünfziger Jahren wurden Versuche unternommen, Differenzierungskriterien zwischen Heterozygoten und Normalpersonen zu finden.

Als Testpersonen wählte man Eltern von AGS-Patienten, die nach Definition heterozygot sind, und bestimmte deren Steroidmetaboliten im Urin. Diese sind beim homozygoten 21-Hydroxylasemangel in typischer Weise erhöht, liegen bei den Heterozygoten aber im Normbereich. Unter Belastung der Nebenniere durch ACTH-Infusion oder Depot-ACTH konnte der leichte Enzymdefekt durch eine erhöhte Pregnantriol und/oder Pregnantriolonausscheidung nachgewiesen werden (Childs et al. 5, Gleispach et al. 11, Fikentscher 10, Homoki et al. 19).

Hall et al. (16) fanden nach Verabreichung von Metyrapon, einem 11-Hydroxylase-Inhibitor, und ACTH-Gabe bei Messung der Pregnantriolausscheidung eine Störung der Nebennierenrindenfunktion einiger Heterozygoten.

Diese Tests stellten allerdings nur Teilerfolge dar, da sie sich nicht als geeignet erwiesen, die heterozygoten Gen-träger zuverlässig von einem Normalkollektiv zu unterscheiden.

b) Messung der Serum-17-OH-Progesterons

Die Entwicklung der radioimmunologischen Methode eröffnete die Möglichkeit, das 17-OH-Progesteron im Serum zu bestimmen.

So fand man nach ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde signifikante Unterschiede zwischen Heterozygoten und Normalpersonen bezüglich des 17-OH-Progesterons (Knorr et al. 23, Lee und Gareis 34, Gutai et al. 15, Krensky et al. 27).

Durch verschiedene methodische Modifikationen des ACTH-Testes versuchte man die Unterscheidungskriterien zu verbessern (Lejeune-Lenain et al. 30).

Ergänzend zum 17-OH-Progesteron wurde der Anstieg des Cortisol, Androstendion, Testosteron und anderer Parameter nach ACTH-Gabe gemessen. Sie trugen allerdings wenig zur genaueren Identifikation der Heterozygoten bei.

Auch die Verabreichung von Dexamethason am Vorabend der Untersuchung ließ keine besseren Ergebnisse erzielen (Weil et al. 47).

1982 untersuchten Kruyt et Rolland (28) den 17-OH-Progesteronserumspiegel und sein Verhalten auf ACTH-Gabe während der verschiedenen Phasen des weiblichen Zyklus. Sie bestätigten die Follikelphase als besten Zeitpunkt zur Durchführung des Tests.

Diese Standardisierung des ACTH-Testes durch die exakte Festlegung der Zyklusphase bei weiblichen Personen und der Tageszeit konnte die Genauigkeit des Verfahrens erhöhen. Bei exakter Beachtung des günstigsten Zeitpunktes (vor 9 Uhr in der Früh, während des Gipfels der Cortisolsekretion am Tage und bei Frauen zwischen dem 2. und 8. Tag der Zyklusphase, sowie nur bei Nichteinnahme von Kontrazeptiva) wurde in der Arbeitsgruppe von Knorr et al. (18) gezeigt, daß etwa 80% der weiblichen heterozygoten Personen mit großer Sicherheit (es gibt nur 2% falsch positive Resultate) erkannt werden.

Bei den heterozygoten AGS-Trägern steigt der 17-OH-Progesteron-Plasmaspiegel nach ACTH-Stimulation signifikant höher an als bei gesunden Personen.

Beim homozygoten nicht klassischen 21-Hydroxylasemangel werden schon basal 17-OH-Progesteronkonzentrationen gefunden, die gegenüber den Heterozygoten des klassischen AGS deutlich erhöht sind. Nach ACTH-Gabe übertrifft der 17-OH-Progesteronanstieg die Reaktion der Heterozygoten um ein Vielfaches (Chrousos et al. 7).

Das Verhalten der Heterozygoten des nicht klassischen AGS ist ähnlich dem der klassischen Heterozygoten (Pollack et al. 38).

c) Typisierung der Human-Leukozyten-Antigene

Eine neue Möglichkeit der Heterozygotenbestimmung ergab sich mit der Entdeckung der Tatsache, daß das AGS-Defektgen mit dem HLA-Genkomplex assoziiert ist. Auf Grund dieses Erkenntnis konnten nun die heterozygoten Genträger in den Familien von AGS-Patienten durch HLA-Typisierung identifiziert werden (Dupont 9, Price 40, Grosse-Wilde 14, Kauschansky 20, Höller et al. 18).

Durch die HLA-Typisierung zeigte sich ein genetischer Unterschied zwischen den beiden klassischen Formen des AGS. Während das einfach virilisierende AGS mit B5 assoziiert ist, findet man beim AGS mit Salzverlustsyndrom HLA Bw 47 (Höller et al. 18). Die beiden nicht klassischen Formen des 21-Hydroxylasemangels weisen eine hochsignifikante Assoziation mit dem HLA-Antigen B14 auf (Pollack et al. 38, Chrousos et al. 7, Höller et al. 18). Man kann deshalb heute davon ausgehen, daß es sich genetisch bei dem "late onset" und bei dem "cryptic" AGS um die gleiche Krankheit handelt.

Arbeiten, die die biochemische Methode mit der HLA-Typisierung verglichen, bescheinigten eine relativ große Kon-

gruenz beider Techniken (Sobel et al. 44). Höller et al. (18) fanden bei 80% der getesteten Fälle eine Übereinstimmung der Ergebnisse des ACTH-Bolustestes und der HLA-Typisierung.

III. Definitionen der untersuchten Symptome

1. Hirsutismus

Unter Hirsutismus versteht man eine dem männlichen Behaarungstyp entsprechend verstärkte Behaarung der Frau. Häufig ist das Gesicht davon betroffen. Die Behaarung kann dabei auf eine Stelle beschränkt bleiben wie beim Oberlippenbart oder generalisiert an Oberlippe, Kinn, Wangen und Nacken auftreten. Eine weitere Prädilektionsstelle bildet die Scham. Hier breitet sich die Pubes rautenförmig auf die Linea alba und die Oberschenkel aus. Auch zwischen den Brüsten und um die Mammillen herum wird eine verstärkte Behaarung beobachtet.

Differentialdiagnostisch kommen für den Hirsutismus außer der kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie androgenproduzierende NNR-Tumoren, Hypophysentumoren, androgenproduzierende Ovarialtumoren und alle Formen von polyzystischen Ovarien in Betracht.

Beim Nebennierenrindentumor ist die Testosteronkonzentration im Plasma wie auch im Urin erhöht, die Pregnantriolausscheidung ist normal und Pregnantriolon in der Regel nicht nachweisbar.

Die androgenproduzierenden Ovarialtumoren (Arrhenoblastom) sind äußerst selten. Die Testosteronproduktion ist hier ebenfalls erhöht.

Das Stein-Leventhal-Syndrom und leichtere Formen von polyzystischen Ovarien haben als ein Leitsymptom den Hirsutismus. Testosteron und Androstendion sind im Plasma meist deutlich erhöht. Keine Theorie erklärt letztlich die Ursache der vermehrten Androgenproduktion zur vollen Zufriedenheit. Denkbar wäre, neben der Möglichkeit von enzymatischen Störungen im Ovar selbst (Defekt der 3-OH-Dehydrogenase), daß primär die Nebennierenrinde durch einen leichten Enzymdefekt

auf den peripheren Östrogenspiegel Einfluß nimmt. Nach dieser Hypothese wird der Östrogenspiegel durch Aromatisierung von vermehrt gebildetem Testosteron erhöht. Im Sinne der Rückkoppelung bewirkt das Östrogen eine verstärkte Gonadotropinsekretion der Hypophyse, was besonders von LH (Luteinizing Hormon) wiederum zu einer Entgleisung der Steroidbiosynthese des Ovars führt.

Als weitere Ursache des Hirsutismus ist an eine tumorbedingte Überstimulation der Nebennierenrinde durch die Hypophyse beim Morbus Cushing zu denken. In der Regel besteht aber gleichzeitig eine Adipositas. Im Blut werden hohe Cortisolspiegel ohne Tagesrhythmik gefunden.

Sind alle diese Ursachen ausgeschlossen und liegen keine Zeichen einer Virilisierung vor, spricht man von einem sogenannten idiopathischen Hirsutismus. In unserer Gegend wird seine Häufigkeit mit etwa 3% aller Frauen angegeben (Labhart 29).

Man diskutiert verschiedene Faktoren, welche die Sexualbehaarung beim weiblichen Geschlecht beeinflussen. So spielt auf jeden Fall eine rassische oder familiäre Disposition eine wichtige Rolle.

Kirschner et al. (22) beobachteten bei hirsuten Frauen signifikant höhere Plasmaspiegel für Testosteron, Androstendion und DHEA als bei Normalpersonen. Das Plasmaglobulin, welches die androgenen Steroide bindet, ist deutlich erniedrigt, so daß selbst bei normalem Testosteronspiegel vermehrt biologisch wirksames Hormon zirkuliert. Die Bedeutung der Nebenniere bei dieser pathologischen Hormonkonstellation wird in der Literatur unterschiedlich bewertet.

Einen Hinweis auf eine erhöhte Empfindlichkeit der peripheren Rezeptoren findet man durch die Messung erhöhter Testosteron-5 α -Reduktase-Aktivität im Gesichtshaar einiger hirsuter Frauen (Bouchard et al. 1).

Die Behandlung des Hirsutismus richtet sich nach seiner Ursache. Beim 21-Hydroxylasemangel wird lebenslänglich eine Substitution von Cortisol durchgeführt. Die androgenproduzierenden Tumoren werden operativ entfernt, das polyzystische Ovar wird wie der idiopathische Hirsutismus u.a. mit Antiandrogenen therapiert.

2. Hypertrichose

Als Hypertrichose bezeichnet man bei Frauen eine verstärkte Körperbehaarung vor allem der Unterschenkel und/oder Unterarme, ohne daß die Sexualbehaarung mitbetroffen wäre. Im allgemeinen gilt die Hypertrichose als nicht androgenbedingt. Sie tritt als Begleitsymptom vieler nicht endokriner Krankheitsbilder auf oder auch als Nebenwirkung bestimmter Pharmaka. Allerdings kann die Hypertrichose unter Umständen am Anfang einer Entwicklung stehen, die zum Hirsutismus führt.

3. Klitorishypertrophie

Die Klitorishypertrophie zählt zu den Virilisierungserscheinungen beim weiblichen Geschlecht.

Die Hypertrophie der präputialen Anteile der Klitoris mit normal ausgebildeter Vulva (Prader I) ist schon durch eine ganz leichte oder spät wirkende, auch postnatale Androgenstimulation denkbar, während bei Prader III-V ein abnormer androgener Einfluß bereits in den ersten Embryonalmonaten vorhanden sein muß.

Die Veränderungen der Klitoris sind durch Androgene verursacht und lassen sich durch eine hormonelle Therapie kaum mehr beeinflussen.

4. Prämatüre Pubarche

Unter prämaturer Pubarche versteht man das vorzeitige Auftreten der Sexualbehaarung ohne gleichzeitige Entwicklung der anderen sekundären Geschlechtsmerkmale.

Die normale Pubarche beginnt bei Mädchen in der Regel nach der Thelarche ab dem 9. Lebensjahr. Für die prämatüre Pubarche gilt vereinbarungsgemäß das 8. Lebensjahr als Altersgrenze.

Das frühzeitige Auftreten von Schambehaarung ohne Virilisierungszeichen und ohne Zeichen einer beginnenden Pubertät wurde schon in den vierziger Jahren untersucht. Etwa 10 Jahre später machte man eine Beteiligung der Nebennierenhormone für die isolierte Pubesentwicklung verantwortlich.

Rosenfield (43) und Rappaport et al. (42) beobachteten bei Kindern mit prämaturer Pubarche steigende Konzentrationen zirkulierender Androgene. Korth-Schulz et al. (26) wiesen in einer Studie von 1976 auf den adrenalen Ursprung dieser Androgene hin. Tatsächlich fand man im Blut von Kindern mit prämaturer Pubarche das DHEA und DHEA-Sulfat im Vergleich zu normal entwickelten Gleichaltrigen erhöht. Testosteron ist nur mäßig oder nicht erhöht.

Allerdings vermag die alleinige Gabe von DHEA-S in physiologischer Dosierung das Wachstum der Pubes bei Kindern mit verzögerter Entwicklung nicht auszulösen, was darauf schließen läßt, daß noch andere Faktoren für diese Entwicklung bedeutsam sind.

C. Durchführung des ACTH-Stimulationstestes und eigene Ergebnisse

I. Patientengut

Ein Kollektiv von 163 Mädchen vom Säuglingsalter bis zu 16 Jahren, die sich wegen der klinischen Symptome Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie und prämaturer Pubarche in dem Zeitraum von 1976 - 1983 in Behandlung der Universitäts-Kinderklinik München befanden, wurden auf einen heterozygoten 21-Hydroxylasemangel untersucht.

Alter, Gewicht, Größe, Menarchealter und die Merkmale der pubertären Entwicklung (nach Tanner) sind in Tabellen aufgelistet. Diese enthalten außerdem den 17-OH-Progesteronbasalwert im Serum, den Wert 60 Minuten nach ACTH-Bolus und die Differenz zwischen Ausgangs- und Stimulationswert. Die Namen der Patientinnen sind verschlüsselt und das Gesamtkollektiv ist in 4 Gruppen unterteilt.

In der ersten Gruppe befinden sich 61 Probandinnen mit Hirsutismus. Der Grad des Hirsutismus reicht dabei vom ange deuteten Oberlippenbart bis hin zum ausgeprägt virilen Typ des Behaarungsmusters. Bei zwei Mädchen findet sich darüber hinaus eine Klitorishypertrophie (Prader I) (Nr. 1BP und Nr. 37 SB) und bei zwei anderen zusätzlich Zyklusunregelmäßigkeiten (Nr. 20 He und Nr. 9DP).

Ein zweites Kollektiv wurde aus 30 Mädchen mit Hypertrichose zusammengestellt. Bei drei der Patientinnen fällt außerdem eine betonte Klitoris (Prader I) auf (Nr. 22TC, Nr. 18 ScG, Nr. 14RJ).

Die dritte Gruppe besteht aus 28 Testpersonen mit Klitoris-hypertrophie. Zwei der Mädchen weisen einen Sinus urogenitalis (Prader III) auf, während sich in allen anderen Fällen die Vergrößerung auf die präputialen Anteile der Klitoris beschränkt. Bei Nr. 2 KM findet man zusätzlich eine prämatüre Pubesentwicklung im Alter von 7 Jahren.

In der vierten Testgruppe befinden sich 44 Mädchen mit prämaturer Pubarche. Acht von ihnen haben eine leicht betonte Klitoris (Prader I) (Nr. 7 RSa, Nr. 10 SS, Nr. 13 NS, Nr. 12 KAn, Nr. 9 GS, Nr. 6 BEL, Nr. 16 MAn). Bei allen Mädchen zeigte sich die erste Pubes vor oder im achten Lebensjahr. Zu dieser Zeit bestand noch keine sichtbare oder palpable Entwicklung der Brustdrüse. Der in der Tabelle angegebene Reifestatus bezieht sich auf das Alter zur Zeit der Untersuchung und Testung, nicht auf das Alter, in welchem die erste Pubes tatsächlich aufgetreten ist. Dieses ist gesondert aufgeführt.

Die Probandinnen, die zwei der untersuchten Merkmale aufweisen, wurden auf Grund des zuerst aufgefallenen Symptoms einem entsprechenden Kollektiv zugeteilt.

II. Methode

Soweit die Probandinnen schon ihre Menarche hatten, wurden sie streng in der Follikelphase ihres Zyklus getestet. Am Morgen wurde den Patientinnen eine Blutprobe entnommen und danach 0,25 mg synthetisches ACTH₁₋₂₄ (Synacthen^R) intravenös als Bolus verabreicht. Nach 60 Minuten wurde eine weitere Blutentnahme vorgenommen und das Blut in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Durch Zentrifugieren wurde das Plasma abgetrennt und bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt.

Bei einem kleinen Kollektiv von Probandinnen (n = 8) nahm man versuchsweise eine Suppression der NNR vor. Sie bekamen am Vorabend der Untersuchung 1 mg Dexamethason (Fortecortin^R) pro m² Körperoberfläche verabreicht.

Das Plasma-17-OH-Progesteron wurde mittels der Sephadex LH-20 Chromatographie von den übrigen Serumsteroiden abgetrennt. Die quantitative Bestimmung der 17-OH-Progesteronspiegel erfolgte durch die radioimmunologische Methode (RIA) (Weil et al. 47).

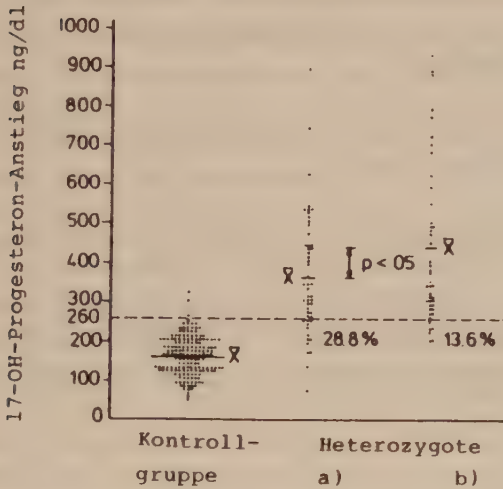
Kontrollgruppe:

Die Untersuchungen der Kontrollgruppe dienten dazu, den Trennwert zwischen Heterozygoten und Normalpersonen festzulegen. Dazu wurden 168 gesunde weibliche und 105 gesunde männliche Personen, sowie Verwandte von AGS-Patienten, die auf Grund ihres HLA-Genotyps nicht als heterozygot anzusehen sind, dem ACTH-Stimulationstest unterzogen. Eine vorherige Suppression der NNR-Aktivität durch Dexamethason fand nicht statt.

Der auf diese Weise ermittelte Trennwert zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, der vereinbarungsgemäß dem Mittelwert (Median) plus der 2fachen Standardabweichung ($+ 2 \text{ sD}$) der Normalpersonen entspricht, beträgt 260 ng/dl . Diese Abgrenzung hat dabei eine Sicherheit von etwa 80% (Höller et al. 18).

Bei einer Suppression der Nebennierenrinde vor dem ACTH-Bolus mit Dexamethason wurde ein Trennwert von 200 ng/dl ermittelt.

Der Anstieg des Plasma 17-OH-Progesterons bei weiblichen Personen nach ACTH-Stimulation



Kontrollgruppe: Normalpersonen

Heterozygote: Eltern von AGS-Kindern

a) einfach virilisierendes heterozygotes AGS

b) heterozygotes AGS mit Salzverlustsyndrom

Die Prozentzahlen geben die falsch negative Hormonreaktion der Heterozygoten an (Höller et al. aus J. Clin Endocrinol. Metab. 757, 1985).

III. Ergebnisse

Im Normalkollektiv fiel der Anstieg des 17-OH-Progesterons nach ACTH-Stimulation bei 98% der Probanden kleiner als 260 ng/dl aus.

Die 17-OH-Progesteronplasmaspiegel der untersuchten Mädchen im Grundzustand, nach ACTH-Gabe sowie die Differenz beider Werte sind nach den klinischen Symptomen geordnet in den Tabellen 1 bis 4 aufgeführt.

Im Grundzustand lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probandinnen finden.

Von den insgesamt 61 Testpersonen, die unter Hirsutismus leiden, war bei 17 ein Anstieg des 17-OH-Progesterons nach Stimulation der NNR zu beobachten, der über 260 ng/dl lag und damit der Reaktion der Heterozygoten entspricht. Unter Suppression mit Dexamethason stiegen die Werte bei 2 Mädchen nach ACTH-Injektion über 200 ng/dl, was der Hormonantwort von heterozygoten AGS-Trägern vergleichbar ist.

42 Probandinnen zeigten Anstiege, die deutlich unter dem Trennwert blieben, davon hatten 2 am Vorabend der Untersuchung Dexamethason erhalten.

Bei dem Kollektiv mit Hypertrichose (n = 30) konnten ebenfalls zwei Gruppen unterschieden werden.

7 Testpersonen reagierten nach ACTH-Gabe wie heterozygote Träger des 21-Hydroxylasemangels: Bei 4 Mädchen lag der 17-OH-Progesteronwert deutlich über 260 ng/dl, bei zweien genau bei 260 ng/dl und bei einer Person fiel der Anstieg unter Dexamethason größer als 200 ng/dl aus.

23 der 30 Probandinnen blieben mit ihrer Hormonreaktion unter dem Trennwert von 260 ng/dl.

In der Gruppe mit dem Symptom Klitorishypertrophie (n = 28) war bei insgesamt 6 Testpersonen ein 17-OH-Progesteron-Anstieg über 260 ng/dl zu verzeichnen, wobei bei einer Probandin (1KJ) bereits der Basalwert erhöht war.

22 Mädchen verhielten sich wie das Normalkollektiv. Hier blieb die 17-OH-Progesteron-Differenz nach Stimulation der NNR unter 260 ng/dl.

Von den 44 Probandinnen mit prämaturer Pubarche war bei 20 ein 17-OH-Progesteron Anstieg zu beobachten, der über dem Trennwert lag. Zwei der 20 Mädchen hatten am Vorabend der Untersuchung Dexamethason erhalten. Nr. 12 BaM zeigte bei einem unauffälligen Ausgangswert eine 17-OH-Progesteron-Erhöhung nach ACTH-Gabe, welche die durchschnittliche Reaktion der Heterozygoten um ein Vielfaches übertrifft.

Bei 24 Personen stieg das 17-OH-Progesteron nach Synacthen^R-Injektion nicht über 260 ng/dl. Bei einem dieser Mädchen war die NNR zuvor mit Dexamethason supprimiert worden.

In allen vier Symptomgruppen findet sich ein bestimmter Anteil von Probandinnen, die bei unauffälligem 17-OH-Progesteronausgangswert einen Anstieg im ACTH-Stimulationstest zeigen, der signifikant höher ist als im Normalkollektiv.

Zusammenfassend läßt sich sagen: der Trennwert von 260 ng/dl bzw. von 200 ng/dl bei Dexamethason-Gabe wurde in 19 von 61 Fällen mit Hirsutismus (31%), in 7 von 30 Fällen mit Hypertrichose (23%), in 6 von 28 Fällen mit Klitorishypertrophie (21%) und in 20 von 44 Fällen mit prämaturer Pubarche (45%) überschritten.

Tabelle Nr. I H I R S U T I S M U S

Nr	Name	Alter	17-OH-Progesteron			Reifestatus			Größe cm	Gewicht kg	Menarchealter
			basal	60min	Diff.	Crines	Pubes	Mammæ			
1	EP	12	123	415	292	IV	IV	III	150	35,4	-
2	GI	13	86	803	717	IV	IV	IV	151	36	-
3	KD	13	112	920	808	IV	V	IV	163	47,7	-
4	KI	14	156	675	519						
5	ME	16	76	348	272	IV	V	IV	169	50	prim. Amenorr
6	PM	13	68	382	314	V	VI	IV	176	59	12
7	MaG	9	101	371	270	I	II	I	128	28	-
8	WB	8	26	577	551				176	62	-
9*	DP	15	15	220	205	V	VI	III	151	43	11
10	AE	16	211	481	270	V	VI	V			
11	BS	15	54	504	450						
12	DoD	13	279	580	301	V	VI	V	166,3	53,7	13
13	KS	16	132	613	481						
14	KN	14	56	462	406	IV	IV	IV	161	47,2	-
15	RS	X**	79	399	320						
16	SC	15	113	710	597						
17	SA	15	51	347	296						
18*	SI	15	67	367	300						
19	WR	16	34	696	662	V	V	V	163	48	15
20	BP	11	34	255	211	II	VI	II	158,7	57,2	11
21	ER	16	229	346	117	IV	IV	IV	162,5	48,5	12
22	FI	14	63	199	136						
23	GN	10	54	246	192	III	IV	IV			10
24	KL	15	288	453	165	IV	V	IV	170	66,3	13
25	MM	16	37	230	193	V	VI	IV	179	54	14
26	PE	X**	177	380	203						
27	SP	16	246	377	131	V	VI	IV	177	67	prim. Amenorr
28	SM	14	33	155	122	V	VI	V	166	53,5	12
29	TJ	14	47	225	178	V	VI	IV	167	58,8	12
30	WB	16	129	314	185	V	V	V	168	51,3	sec. Amenorr

* Suppression der MNR mit Dexamethason

** Neugeborenes

Tabelle Nr.1 H I R S U T I S M U S (Fortsetzung)

Nr	Name	Alter	17-OH-P r o g e s t e r o n			R e i f e s t a t u s			Größe cm	Gewicht kg	Menarchealter
			basal	60min	Diff.	Crines	Pubes	Mammae			
31	CB	9	96	282	186						
32	BI	5	11	226	215	I	II	I	104,5	16	-
33	BLS	15	33	155	122						
34	CU	10	191	431	240						
35	CS	16	78	234	156				155	49,6	14
36	DR	16	70	167	97	IV	VI	V	157	51,8	
37	EkA	8	55	200	145	I	II	I	120	20,6	
38	FE	16	84	244	160						
39	HE	13	168	352	184	V	VI	IV	163,5	63,5	10
40	HK	X**	147	206	59						
41	JC	16	212	304	92	V	VI	V	159	56,5	12
42	vKS	12	69	265	197						
43	KoS	16	44	213	169	IV	V	V	157	47,4	15
44	LB	14	290	328	38	V	VI	IV	168	57	12
45	MaM	14	48	209	161	III	VI	IV	160,8	50	-
46	MaA	13	44	206	162						
47	NeA	16	149	323	174						
48	PG	13	23	105	82	IV	VI	VI	163	45,5	12
49	PP	15	121	364	243						
50	PC	14	82	221	135	V	V	V	156	73,3	-
51	ScG	15	97	263	166	V	VI	V	159	53,5	14
52	ScD	15	178	417	239	IV	VI	V	162	50	11
53	SKa	12	110	327	217	V	VI	V	152	44	3
54	SH	15	177	268	91	V	V	V	162	52	12
55	SiG	13	33	106	176						
56	SB	14	91	282	191	IV	V	IV	148	41	12
57*	ZK	1	40	171	131						
58	TEL	13	63	229	166						
59*	WK	13	101	201	100						
60	WS	13	78	277	199						
61	PGa	14	157	310	153	V	VI	V	171,5	55,7	13

* Suppression der NNR mit Dexamethason

** Neugeborenes

Tabelle Nr.II H Y P E R T R I C H O S E

Nr	Name	Alter	17-OH-Progesteron			Reifestatus			Größe cm	Gewicht kg	Menarchealter
			basal	60min	Diff.	Crines	Pubes	Mammae			
1	AP	16	69	590	521						
2	BE	13	84	367	282						
3	EI	12	28	288	260	II	II	I	150	40	-
4*	FA	14	128	364	236	IV	V	IV			
5	KK	14	49	309	260	IV	V	IV	172	50,5	12
6	WeA	15	461	1064	603	III	V	V	162	60	13
7	KG	16	193	1190	997	IV	V	III	153	45,5	prim. Amenorr
8	BC	11	42	116	74	III	III	III	144	33	-
9	DD	12	105	273	168	IV	IV	IV	153	44,5	11
10	HM	13	221	377	156	V	V	IV	168	57,5	11
11	HJ	14	52	221	169						
12	HC	13	87	324	237	II	V	IV	170,5	61,5	11
13	HE	16	27	151	124	IV	IV	V	156	40,2	10
14	HA	16	92	344	252						sec. Amenorrh
15	KB	9	21	133	112	I	I	I	129	23	-
16	Kik	4	40	208	168	I	I	I	106	17,8	
17	MM	14	188	259	71						
18	MG	16	140	227	87	V	V	V	169	54	13
19	MS	14	48	256	208	III	IV	III	163	43,4	-
20	MaS	14	118	159	41	III	V	IV	163,5	50,3	14
21	RJ	11	10	115	105	I	I	I	140	29,6	-
22	RS	15	205	365	160	IV	V	IV	165,5	47,5	13
23	RC	10	101	188	87						
24	RD	7	17	272	255						
25	ScG	15	240	325	85	IV	IV	IV	159	53	13
26	ScJ	11	14	192	178				154,5	50	-
27	StM	10	14	206	192	II	III	II	151	36	-
28	StB	5	28	159	131	I	I	I	101	14,6	-
29	TC	11	73	242	169	II	III	III	156	43	11
30	PH	7	31	181	150	I	I	I	122	22,7	-

* Suppression der NNR mit Dexamethason

Tabelle Nr. III KLITORISHYPERTROPHIE

Nr	Name	Alter	17-OH-Progesteron			Reifestatus			Größe cm	Gewicht kg	Menarchealter
			basal	60min	Diff.	Crines	Pubes	Mammae			
1	KJ	6	843	4560	3717	I	II	II	121	26,2	-
2	KM	10	19	383	364	III	V	III	145,7	47,5	-
3	GG	12	20	347	327	III	IV	III	165	56,5	-
4	NM	10	61	336	275	I	III	III	142,6	26,0	-
5	FC	7	57	380	323						-
6	WC	7	149	525	376	I	I	I	115,5	17,5	-
7	TT	3	26	161	135						-
8	KM	10	42	226	184						-
9	RD	9	135	279	144						-
10	GK	11	14	178	164						-
11	GS	10	24	236	212				123	22,3	-
12	WG	10	55	282	227	I	II	I	134	34,5	-
13	MP	9	33	238	205	I	II	I	131,5	23	-
14	KD	3	42	171	129	I	I	I	95	12,3	-
15	HM	3	24	231	207						-
16	BB	15	32	234	202	IV	IV	IV	153	40,4	-
17	MA	10	131	306	175	I	I	I	134,5	26,0	-
18	SA	12	65	265	200	II	IV	III	157	44,6	-
19	BB1	11	77	238	161	I	III	III	149	34	-
20	StA	9	15	198	183	I	I	I	127	26,3	-
21	PA	10	253	480	227	I	I	I	138	28,5	-
22	FU	5	26	199	173				118	22,7	-
23	DA	8	82	226	144	I	I	I			-
24	AA	4	21	203	182	I	I	I	105	20,4	-
25	ED	5	18	257	239	I	I	I	102	15	-
26	WA	11	82	283	201	I	III	II	141	34,3	-
27	OA	13	63	253	190	III	V	IV	151,7	41,4	11
28	BE d	5	87	229	142	I	I	I	124	22	-

Tabelle Nr. IV PRÄMATURE PUBARCHÉ

Nr	Name	Alter	erste 17-OH-Progesteron				Reifestatus			Größe cm	Gewicht kg	Menarche alter
			Pubes basal	60min	Diff.	Crines	Pubes	Mammae				
1	BA	7	7	35	354	319	I	II	I	142	35	-
2	GS	6	6	71	442	317	I	II	I	111,4	19	-
3	HP	8		21	284	263	I	II	I	133,5	25,8	-
4*	HIB	7	5	8	222	214	I	III	I	131	30	-
5	MoK	7		22	466	444	II	II	I	145	28	13
6	RM	7	7	49	377	328	I	III	I			
7	RSa	8		122	436	314	I	III	I	127,5	22	12
8	SD	10	8	66	432	366	II	III	I	142	34	-
9	SBe	8	8	11	323	312	II	II	I	137,5	34	-
10	SS	8	8	13	351	338	III	II	I	122	21,5	-
11	SJ	9	6	41	443	402	I	III	I	132,5	29	-
12	BaM	5	5	63	1840	1777	I	II	I	104,5	15,4	-
13	FIC	8		22	305	283	III	II	I	142	36,7	-
14*	KC	8	8	30	239	209	III	III	I	135	26	-
15	KA	9	8	162	586	338	I	II	I	136,5	32,4	-
16	MAu	9		29	325	296	III	III	I	142	37,4	-
17	NC	7	7	26	705	679	III	II	I			-
18	SBe	7	6	55	356	301	I	II	I	134,2	29,3	-
19	WaK	12	8	118	388	270	IV	V	IV	146,8	36,2	12
20	VS	8		67	362	295	I	II	I			-
21	DI	6	5	10	140	130	I	II	I	118	21,7	-
22	HA	6	5	26	262	236	I	II	I	110	20,3	-
23	HMI	13	8	103	254	151	V	V	IV	152,7	52,5	13
24	AI	7	6	161	230	69	I	II	I	120,5	23,5	-
25	BAI	2	2	75	255	180	I	II	I	78,5	10,1	-
26	BEI	7		148	205	57	I	III	I	131	38,6	-
27	EC	8	2	41	192	151	I	III	I	135,5	28	-
28	FrC	8	4	48	263	215	I	IV	I	124	27,5	-
29	GS	8		10	184	174	I	II	I			-
30	HT	11	8	60	210	150	II	III	I			-

* Suppression der NNR mit Dexamethason

Table Nr. IV PRÄMATURE PUBARCHÉ (Fortsetzung)

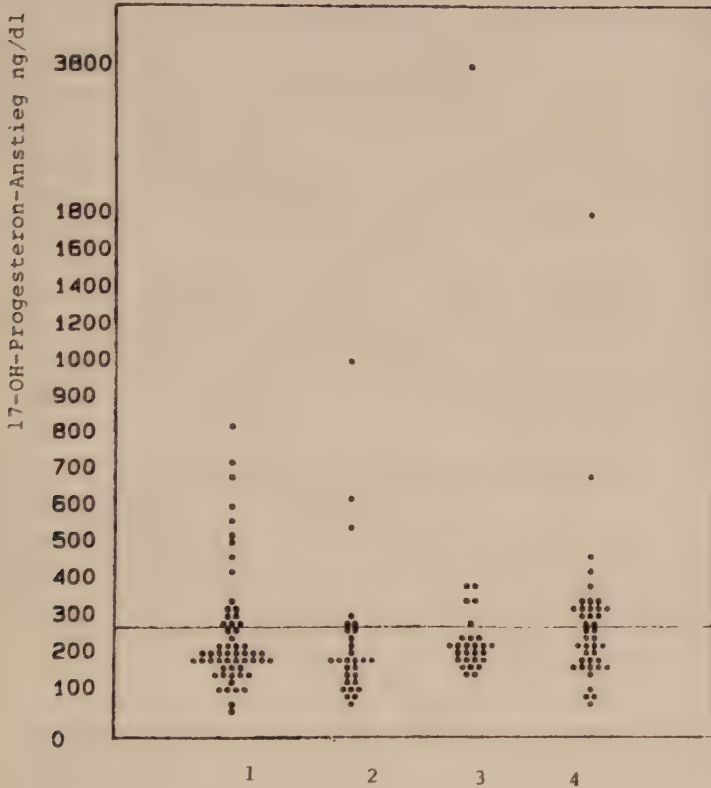
Name	Alter	erste 17-OH-Progesteron			Reifestatus			Größe cm	Gewicht kg	Menarche- alter	
		Pubes basal	60min	Diff.	Crines	Pubes	Mammae				
KEI	7		56	258	202	I	II	I			-
KAn	7	7	22	198	176	I	III	I	130	30	-
NS	6	5	114	361	247	I	II	I	124	29	-
MeA	7	6	82	238	156	II	II	I	115	19	-
MMo	6	6	61	297	236	I	II	I	119	20	-
MIM	9	8	5	156	151	II	III	I	132	37	-
MuS	8	7	117	301	184	I	II	I	125	28,8	-
OY	7	5	26	276	250	I	III	I	123	22,4	-
ST	6	6	36	199	163	I	II	I			-
SeJ	10	7	26	241	215	III	III	I	143,5	37,6	-
SR	11	8	62	126	64	I	III	I	147	30,3	-
VKa	6	6	12	123	111	I	II	I	119,5	22,5	-
WaK	7	7	71	286	215	I	II	I			-
WN	7	6	88	170	82	I	III	I	130	26,7	-

Suppression der NNR mit Dexamethason

Zusammenfassung der Ergebnisse

Symptom	Gesamtzahl der untersuchten Fälle	Anstieg des 17 OH		Progesterons im Synacthentest	
		Anzahl der Fälle		Anzahl der Fälle	
		>260 ng/dl		<260 ng/dl	
		n	%	n	%
Prämatüre Pubarche	44	20	45 %	24	55 %
Klitorishypertrophie	28	6	21 %	22	79 %
Hypertrichose	30	7	23 %	23	77 %
Hirsutismus	61	19	31 %	42	69 %
Normalkollektiv	273	6	98 %	267	2 %

Der Anstieg des Plasma-17-OH-Progesterons nach ACTH-Bolus bei Mädchen mit Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie oder Prämaturer Pubarche



1 = Hirsutismus

2 = Hypertrichose

3 = Klitorishypertrophie

4 = Prämatüre Pubarche

D. Diskussion

Die Beobachtung von Zeichen eines leicht erhöhten Androgenspiegels bei Müttern von AGS-Kindern führte zu der Hypothese, daß der Hirsutismus, die Hypertrichose, die Klitorishypertrophie und die prämatüre Pubarche bei Mädchen durch eine Variante der normalen Steroidbiosynthese der NNR verursacht sein könnten. Im Grundzustand war biochemisch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Kindern und einem Normalkollektiv zu finden. Erst die Anwendung des ACTH-Stimulationstestes ließ Differenzen in der Hormonreaktion erkennen. 31% der Mädchen mit Hirsutismus, 23% mit Hypertrichose, 21% mit Klitorishypertrophie und 45% mit prämaturer Pubarche verhielten sich wie heterozygote AGS-Träger.

Die Arbeitsgruppe von Knorr et al. (18) zeigte, daß mit diesem Verfahren 80% der weiblichen Heterozygoten mit großer Sicherheit ermittelt werden konnten. Falsch positive Ergebnisse gab es nur in etwa 2%. Die Anzahl der in den einzelnen Symptomgruppen untersuchten Fälle ist relativ klein (Hypertrichose n = 30, Klitorishypertrophie n = 28), so daß sich die Genauigkeit der ermittelten Prozentzahlen bei einem größeren Kollektiv etwas verändern könnte. Es ist auch nicht auszuschließen, daß bei einigen Kindern aus Angst vor der fremden Umgebung oder der iv-Injektion (Streß-situation) geringfügig erhöhte Cortisolspiegel und damit auch 17-OH-Progesteronspiegel vorlagen.

Da die Hypertrichose zunächst als nicht androgenbedingt angesehen wird, mag die relativ große Zahl von 23% Probandinnen, die wie Heterozygote reagieren, verwundern. Man muß allerdings bedenken, daß die verstärkte Körperbehaarung besonders im Kindesalter einen beginnenden Hirsutismus darstellen kann. Insofern erscheint die Abgrenzung von Hypertrichose und Hirsutismus etwas problematisch.

Bei den Testpersonen mit Hirsutismus fanden sich 31% mit einem 17-OH-Progesteronanstieg über dem als physiologisch angesehenen Wert von 260 ng/dl. Der männliche Behaarungstyp

wäre hier also nicht, wie man bislang glaubte, idiopathisch, sondern vielmehr durch einen heterozygoten 21-Hydroxylasemangel bedingt. Während man beim idiopathischen Hirsutismus eine erhöhte Testosteron-5 α -Reduktase-Aktivität im Gesichtshaar gefunden hat, beschreiben Bouchard et al. (1) bei vier getesteten Frauen mit teilweisem 21-Hydroxylasemangel die T-5 α -Reduktase-Aktivität als normal bis erniedrigt. Demzufolge sind es hier die erhöhten Spiegel an biologisch aktiven Androgenen, die den Hirsutismus verursachen.

Fast annähernd die Hälfte der untersuchten Kinder mit prämaturer Pubarche (45%) zeigten nach ACTH-Gabe einen 17-OH-Progesteronanstieg über 260 ng/dl. Granoff et al. (12) testeten in einer Studie zehn Mädchen mit prämaturer Pubarche und normalen Hormongrundspiegeln und verglichen sie mit 5 heterozygoten, 6 normalen Frauen und 8 normalen Mädchen. Auch bei ihnen ergab die ACTH-Stimulation signifikante Unterschiede: 9 der 10 Mädchen mit prämaturer Pubarche zeigten einen 17-OH-Progesteronanstieg wie die obligaten Heterozygoten.

Bei zwei Probandinnen fielen einige Besonderheiten auf, die noch diskutiert werden sollen.

Kasuistik: Bei Versuchssperon Nr. 1KJ mit Klitorishypertrophie (Schaftlänge 2 cm) ist der basale 17-OH-Progesteronspiegel mit 843 ng/dl ungewöhnlich hoch. Nach Stimulation der NNR steigt er nach 60 min. auf 4560 ng/dl. Das Mädchen ist 6 Jahre alt, zeigt neben der Klitorishypertrophie auch eine frühzeitige Pubarche und leidet unter Akne. Die endokrinologischen Parameter erfüllen in diesem Fall eher die Forderung eines "late onset" AGS als die der klassischen Heterozygotie.

Die Probandin Nr. 12 BaM mit prämaturer Pubarche läßt durch den sehr hohen Anstieg des 17-OH-Progesterons nach dem ACTH-Bolus auf 1840 ng/dl ebenfalls an ein "late onset" AGS denken. Dagegen spricht allerdings der mit 63 ng/dl niedrige Basalwert.

Auf Grund der klinischen und biochemischen Daten alleine sind die beiden geschilderten Fälle nicht zu entscheiden.

Die in der vorliegenden Arbeit durch den ACTH-Test gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie und prämatüre Pubarche Ausdruck eines leichten Enzymdefektes der NNR sein können. Da die heterozygoten AGS-Träger sowohl ein normales, als auch ein defektes Gen für die 21-Hydroxylasemangel besitzen müssen, kann man sich vorstellen, daß im Normalfall Cortisol in ausreichenden Mengen gebildet werden kann. Wird in Stress-situationen mehr Cortisol benötigt, wie beim ACTH-Stimulationstest, kann dieses zwar bereitgestellt werden, doch fällt als Folge der leicht verminderten Enzymaktivität 17-OH-Progesteron als der vor dem Defekt liegende Metabolit vermehrt an. Es wird dann zu androgen wirksamen Steroiden umgewandelt. Die meisten Individuen mit dieser Erbanlage bleiben klinisch unauffällig, bei einigen jedoch scheint die geringe Enzymaktivität zu Zeichen einer Androgenisierung zu führen. Diese kann sich, wie die Untersuchungen zeigen, als Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie und/oder prämatürer Pubarche manifestieren. Da es sich nur um einen geringfügigen Defekt handelt und die klinische Symptomatik androgenbedingt ist, ist sie naturgemäß beim weiblichen Geschlecht einfacher erkennbar als beim männlichen. Die Symptome haben sich bei den untersuchten Probandinnen erst im Laufe der Kindheit bzw. der Pubertät und in unterschiedlichem Ausmaß eingestellt. Warum das so ist und warum nur bestimmte Individuen klinische Manifestationen des heterozygoten 21-Hydroxylasemangels aufweisen, ist noch ungeklärt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit fordern neue Überlegungen zur bisher üblichen Therapie der beschriebenen Symptome. Beim idiopathischen Hirsutismus wurden im wesentlichen Ovulationshemmer verabreicht mit einer Östrogendosis von 50 µg/die plus einem Gestagen ohne androgene Partialwirkung, ferner Medroxyprogesteronacetat und vor allem Cyproteronacetat. Das letztgenannte spielt auch bei der Behandlung der prämatüreren Pubarche eine wichtige Rolle. Der Erfolg dieser Maßnahmen ist oft unsicher.

Da bei den Zeichen eines erhöhten Androgenspiegels auch an einen 21-Hydroxylasemangel in abgeschwächter Form zu denken ist, ist ein Behandlungsversuch mit der Substitution von niedrig dosiertem Cortisol gerechtfertigt. Knorr et al. (24) weisen in einer Studie darauf hin, daß im Hause bereits drei Mädchen mit Hirsutismus und einem 17-OH-Progesteronanstieg im ACTH-Test größer 260 ng/dl mit 2 x 2,5 mg Prednison/die erfolgreich behandelt worden sind.

Um eine genaue Aussage über die Wirksamkeit dieser Therapie beim Hirsutismus, der Hypertrichose und der prämaturen Pubarche machen zu können, sind noch gezielte kontrollierte Studien erforderlich.

E. Zusammenfassung

163 Mädchen vom Säuglingsalter bis zu 16 Jahren, welche die klinischen Symptome Klitorishypertrophie, Hirsutismus, Hypertrichose oder prämatüre Pubarche aufweisen, wurden einem biochemischen Test mit synthetischem ACTH (Synacthen^R) unterzogen, um mögliche heterozygote Trägerinnen eines 21-Hydroxylasemangels zu erkennen.

Mit dem Test wurde der Anstieg des Plasma 17-OH-Progesterons nach Stimulation der Nebennierenrinde mit ACTH bestimmt. Der maximale, noch als physiologisch angesehene Anstieg des 17-OH-Progesterons beträgt 260 ng/dl. Bekannte heterozygote Genträger weisen in 80% einen Anstieg von mehr als 260 ng/dl auf.

In der vorliegenden Untersuchung ist dieser Grenzwert, der für das Vorliegen des heterozygoten 21-Hydroxylasemangels spricht, in 31% der Fälle mit Hirsutismus, in 23% der Fälle mit Hypertrichose, in 21% der Fälle mit Klitorishypertrophie und in 45% der Fälle mit prämatürer Pubarche überschritten worden.

Die gefundenen Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß der sogenannte idiopathische Hirsutismus, ebenso wie die Hypertrichose, die Klitorishypertrophie und die vorzeitige Pubarche zu einem relativ hohen Prozentsatz durch einen heterozygoten 21-Hydroxylasemangel bedingt sind.

Diese Erkenntnisse sollten zu neuen Überlegungen über die Therapie behandlungsbedürftiger Formen der genannten Symptome führen. Anstelle einer rein symptomatischen Behandlung mit Antiandrogenen ist eine kausale Therapie anzustreben, bei der das vermindert gebildete Cortisol in einer niedrigen Dosierung substituiert wird.

Literaturverzeichnis

1. Bouchard P., Kuttenn F., Mowszowicz I., Schaison G., Raux-Eurin M.C., Mauvais-Jarvis P. (1981):
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. A study of five cases.
Acta Endocrinologica 96: 107 - 111
2. Brauner R., Thibaud E., Pomarede R., Cachin O., Hausser C., Czernichow P., Rappaport R. (1982):
Pubertes precoces, Relexion sur les conditions de diagnostic et les aspects etiologiques.
Annales d'Endocrinologie (Paris) 45, 497 - 508
3. Brooks RV, Mattingly D, Mills Itt u. Prunty FTG (1960):
Postpubertal adrenal virilism with biochemical disturbance of the congenital typ of adrenal hyperplasia.
British Medical Journal 5182, 1294 - 1298
4. Cassorla F., Tenore A., Parks JS., Marino J., Bongiovanni AM. (1980):
Serum 21 deoxycortisol and 17-hydroxypregnenolone in parents of patients with congenital adrenal hyperplasia.
J. Endocrinol. Invest., 3: 137 - 142
5. Childs B., Grumbach, M.M. & Vanwyk, J.J. (1956):
Virilizing adrenal hyperplasia: a genetic and hormonal study.
Journal of Clinical Investigation, 35, 213 - 222
6. Childs D.F., Bu'lock D.E. and Anderson D.C. (1979):
Adrenal steroidogenesis in heterozygotes for 21-Hydroxylase deficiency.
Clinical Endocrinology 11, 391 - 398

7. Chrousos George P., Loriaux D. Lynn, Dean Mann, Cutler B. Gordon, Jr. (1982):
Late-onset 21-Hydroxylase Deficiency is an allelic variant of congenital adrenal hyperplasia characterized by attenuated clinical expression and different HLA haplotype associations.
Hormone Research 16, 193 - 200
8. Ducharme J.R., Collu R. (1982):
Pubertal development: normal, precocious and delayed.
Clinical Endocrinology Metabolism 11 (1), 57 - 87
9. Dupont B., Oberfield S.E., Smithwick E.M., Lee T.D. & Levine L.S. (1977): Lancet 2, 1309
10. Fikentscher E. (1974):
Über die Ausscheidung von Pregnantiol und Pregnantiolon im Harn unter ACTH-Stimulation bei congenitalem heterozygotem AGS.
Inaugural dissertation, München
11. Gleispach H., Berger H., Glatzl J., Rössler H. & Tschager E. (1971):
Pädiatrie und Pädiologie 6, 287
12. Granoff AB, Chasalow FJ, Blethen SL (1985):
17-Hydroxyprogesterone Responses to Adrenocorticotropin in Children with Premature Adrenarche.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 60, 409
13. Gourmelen M., Pham-Huu-Trung M.T., Brendon M.G., Girard F. (1979):
17-Hydroxyprogesterone in the cosyntropin test: Results in normal and hirsute women and in mild congenital adrenal hyperplasia.
Acta Endocrinologica 90, 481 - 489

14. Grosse-Wilde H., Weil J., Albert E., Scholz S.,
Bidlemaier F. & Knorr D. (1978):
Pediatric Research 12, 1088
15. Gutai J.P., Kowarski A.A. & Migeon C.J. (1977):
Journal of Pediatrics 90, 924
16. Hall K. & Hökfelt B. (1966):
Journal of Acta Endocrinologica 52, 535
17. Handelsman D.J., Howe C.J., Conway A.J., Turtle J.R.
(1983):
Heterozygote detection in congenital adrenal
Hyperplasia.
Clinical Chemistry 29/1, 48 - 50
18. Höller W., Scholz S., Knorr D., Bidlemaier F., Keller
E., Albert E.D. (1985):
Genetic Differences between the Salt-Wasting, Simple
Virilizing and Nonclassical Types of Congenital Adrenal
Hyperplasia.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 60, 757
19. Homoki, J., Fazekas A.T. & Teller W.M. In: Lee P.A.,
Plotnik L.P., Kowarsky A.A. and Migeon C.J. (1977):
Editions Congenital Adrenal Hyperplasia, 479
20. Kauschansky A., Kaufman H., Zamir R., Elian E. (1981):
Late-onset adrenal hyperplasia (21-Hydroxylase
deficiency):
17-OH progesterone response to ACTH stimulation and HLA
typing. Hormone Research, Original Papers 14, 73 - 78
21. Keller P.J.:
Das Ovar.
Klinik der inneren Sekretion, Zürich 1978, 525 - 611

22. Kirschner M.A., Zucker I.R., Yespersen D.:
Idiopathic Hirsutism - an ovarian abnormality (1976) New
England, Journal of Medicine 294, 637
23. Knorr D., Bidlingmaier F., Butenandt O., v. Schnatenburg
K. and Wagner W. (1975):
A test for heterozygosity in congenital adrenal
hyperplasia,
Pediatric Research 9, 681
24. Knorr D., Butenandt O., Bidlingmaier F., Höller W., Weil
J., Wild A. (1983):
Heterozygous deficiency of the C-21-hydroxylase enzyme
in children with hirsutism and premature pubarche.
Acta Endocrinologica, 92
25. Knorr D. (1980):
Erkrankungen der männlichen und weiblichen Gonaden, in
Bachmann K.D. et al. (1980):
Pädiatrie in Praxis und Klinik Bd. II, Thieme-Verlag 14,
55
26. Korth-Schulz S., Levine L.S., New M.I. (1976):
Evidence for the adrenal source of androgens in
precocious adrenarche. Acta Endocrinologica 82, 342 -
352
27. Krensky A.M., Bongiovanni A.M., Marino J., Parks J. &
Tenore A. (1977): Journal Pediatrics 90, 930
28. Krøyt N., Rolland R. (1982):
Cortisol, 17-OH-progesterone and androgen responses to a
standardized ACTH-stimulation in different stages of the
normal menstrual cycle. Acta Endocrinologica 100, 427 -
433

29. Labhart A.:

Die Nebennierenrinde, in Klinik d. Inneren Sekretion,
Labhart, Berlin, Springer 1978

30. Lejeune-Lenain C., Cantraine F., Dufrasnes M., Prevot
F., Wolter R., Franckson J.R.M. (1980):

An improved method for the detection of heterozygosity
of congenital virilizing adrenal hyperplasia.

Clinical Endocrinology 12, 525 - 535

31. Levine L.S., Dupont B., Lorenzen F., Pang S., Pollack
M., Oberfield S., Kohn B., Lerner A., Cacciari E.,
Mantero F., Cassio A., Scaroni C., Chiumello G.,
Rondanini G.F., Gargantini L., Giovanelli G., Virdis R.,
Bartolotta E., Migliori G., Pintor C., Tato L., Barboni
F., New M.I. (1980):

Cryptic 21-Hydroxylase Deficiency in Families of
patients with classical congenital adrenal hyperplasia.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 51,
1316

32. Levine L.S., Dupont B., Lorenzen F., Pang S., Pollack
M., Oberfield S.E., Kohn B., Lerner A., Cacciari E.,
Mantero F., Cassio A., Scaroni C., Chiumello G.,
Rondanini G.F., Gargantini L., Giovanelli G., Virdis R.,
Bartolotta E., Migliori C., Pintor C., Tato L., Barboni
F., New M.I. (1981):

Genetic and hormonal characterization of cryptic 21-
Hydroxylase deficiency.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 53,
1193

33. Levine L.S., Pang S., Dupont B., Pollack M., Lorenzen
F., New M.I. (1980):

Detection of heterozygote of 21-Hydroxylase deficiency.
The Lancet, March 1980, 603

34. Lee P., Gareis F.J. (1975):
Evidence for partial 21-Hydroxylase deficiency among heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 41, 415 - 418

35. Mahesh VB, Greenblatt RB and Coniff RF (1968):
Adrenal hyperplasia. A case report of delayed onset of the congenital form of an acquired form.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 28: 619 - 623

36. Penny R., Parlow A.F., Olambiwonnu N.O., Frasier S.D. (1977):
Evolution of the menstrual pattern of gonadotrophin and sex steroid concentrations in serum.
Acta Endocrinologica 84, 729

37. Pham-Huu-Trung M.T., Raux M.C., Gourmelen M., Baron M.C., Girard F. (1976):
Plasma aldosterone concentrations related to 17-hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia.
Acta Endocrinologica 82, 572

38. Pollack M.S., Levine L.S., O'Neill G.J., Pang S., Lorenzen F., Kohn B., Rondanini G.F., Chiumello G., New M.I., Dupont B. (1981):
HLA linkage and B14, DR1, BfS haplotype association with genes for late onset and cryptic 21-hydroxylase deficiency.
American Journal of Human Genetics 33, 540

39. Prader A. (1958), *Helv. paediat. Acta* 13, 426

40. Price D.A., Klouda P.T., Harris R. (1978):
HLA and congenital adrenal hyperplasia linkage confirmed.
Lancet 1, 931

41. Pucholt V., Fitzsimmons J.S., Gelsthorpe K., Reynolds M.A., Milner R.D. (1981):
Location of the gene for 21-hydroxylase deficiency.
Journal of Medicine Genetics 17, 447
42. Rappaport R., Forest M.G., Bayard F., Duval-Beaupierre G., Blizzard R.M., Migeon C. (1974).
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 38, 401
43. Rosenfield R.L. (1971), Journal of Pediatrics 79, 260
44. Sobel D.O., Gutai J.P., Jones J.C., Wagener D.K., Smith W. (1980):
Detection of heterozygote of 21-hydroxylase deficiency.
Lancet 1, 47
45. Styne DM, Richards GE, Bell YJ, Coute FA, Morishima A, Kaplan SL and Grumbach MM (1977):
Growth patterns in congenital adrenal hyperplasia.
Correlation of Glucocorticoid Therapy with Stature 1975.
Congenital Adrenal Hyperplasia. Edited Lee Pt u.a.
University Park Press
46. Tanner J.M. (1962):
Wachstum und Reifung des Menschen.
Stuttgart, Thieme
47. Weil J., Bidlingmaier F., Sippel W.G., Butenandt O. and Knorr D. (1979):
Comparison of two tests for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH).
Acta Endocrinologica 91, 109 - 121
48. Zachmann M., Prader A. (1978):
Unusual heterozygotes of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.
Acta Endocrinologica 87, 557 - 565

Danksagung:

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Knorr für die Vergabe des Themas und seine Unterstützung bei dessen Ausarbeitung durch anregende Kritik und stete Gesprächsbereitschaft.

Lebenslauf:

Annette Elisabeth Nachmann, geb. am 3. Juni 1960 in Frankenthal/Pfalz als Tochter von Dr. Karl Wild und seiner Frau Inge, geb. Gutting, seit 1984 verheiratet mit Josef Nachmann.

1966 Eintritt in die Grundschule Bobenheim-Roxheim, 1970 Übertritt in das Rudi-Stephan-Gymnasium in Worms und Abschluß der Schulzeit 1979 mit dem Abitur.

1980 Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin an der Universität München, März 1985 II. Ärztliche Prüfung.

Praktisches Jahr im Klinikum Großhadern und der I. Frauenklinik der Universität München.

